



TITLE:

Srcファミリーキナーゼは脂肪細胞
の褐色化を制御する (Abstract_要
旨)

AUTHOR(S):

臼井, 舞

CITATION:

臼井, 舞. Srcファミリーキナーゼは脂肪細胞の褐色化を制御する. 京都大学, 2016, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19866>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016-10-01に公開

京都大学	博士（生命科学）	氏名	白井 舞
論文題目	Srcファミリーキナーゼは脂肪細胞の褐色化を制御する		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>白色脂肪組織はエネルギーを貯蔵する働きを持つのに対して褐色脂肪組織はエネルギーを消費し熱を産生する働きを持つ。褐色脂肪組織は生体内のエネルギー消費を自律的に調節すると考えられており、褐色脂肪組織量と肥満度には逆相関がある。また近年、ベージュ脂肪細胞と呼ばれる寒冷刺激や$\beta 3$アドレナリン作動薬により白色脂肪組織中に散在して生じる誘導性の褐色脂肪様細胞の存在も報告されている。褐色脂肪細胞とベージュ脂肪細胞は共通して多数の脂肪滴を有し、褐色脂肪特異的遺伝子群を発現するが、全体的な遺伝子発現パターンや発生学的由来などは異なる。これらの脂肪細胞における分化や熱産生に関わる分子メカニズムの全貌は未だ明らかになっていない。本研究において申請者は、褐色脂肪分化に関与する新規シグナル伝達因子を探索するため、マウス肩甲骨間褐色脂肪組織より褐色脂肪前駆細胞を単離し、培地による分化誘導条件下において薬剤スクリーニングを行った。その結果、Srcファミリーキナーゼ(SFKs)の阻害剤であるPP2の添加が、濃度依存的に褐色脂肪特異的遺伝子群の発現を上昇させ、褐色脂肪分化を促進した。他のSFKs阻害剤であるPP1添加によっても褐色脂肪分化は促進したが、PP2の不活性型アナログであるPP3の添加では促進しなかった。さらに、阻害剤以外の方法でSFKs活性を阻害するために、SFKsの抑制因子であるCSK (C-terminal Src kinase)の過剰発現実験をレンチウイルス感染により行った。その結果、野生型CSK発現細胞では、褐色脂肪分化の促進が見られた。一方、キナーゼ失活型CSK K222R発現細胞では分化の促進効果は見られなかった。次に、鼠蹊部白色脂肪組織由来の白色脂肪前駆細胞へのSFKs活性阻害の影響を検討した。その結果、PP2の添加及び野生型CSK過剰発現は、脂肪滴の蓄積を早め分化を促進しただけでなく、褐色及びベージュ脂肪細胞特異的遺伝子の発現を顕著に上昇させた。以上の結果は、SFKsが褐色脂肪分化と白色脂肪分化並びに白色脂肪細胞の褐色化を負に制御するということを示唆している。さらに、マウスから単離した褐色脂肪組織と白色脂肪組織におけるSFKsの活性及び発現量を調べた結果、白色脂肪組織では褐色脂肪組織に比べ、活性型SFKsの存在量が多いことが分かった。この結果は、SFKsが生体内においても脂肪細胞の褐色化を制御する可能性を示唆している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、褐色脂肪分化に関与する新規シグナル伝達因子の同定を目的として研究を行い、褐色脂肪分化を負に制御する因子としてSrcファミリーキナーゼ(SFKs)を同定した。さらに、SFKsは白色脂肪分化にも関与し、白色脂肪分化及び白色脂肪細胞のベージュ化を負に制御することを明らかにした。申請者は先ず、マウス肩甲骨間褐色脂肪組織より単離した褐色脂肪前駆細胞のin vitro分化誘導系を用いて薬剤スクリーニングを行い、SFKsの特異的阻害剤であるPP2の添加が褐色脂肪特異的遺伝子群の発現を上昇させ、褐色脂肪分化を促進することを見出した。加えて、PP2による褐色脂肪分化の促進効果は濃度依存的であることも示した。また、PP2以外のSFKs阻害剤PP1の添加でも褐色脂肪分化が促進するが、PP2の不活性型アナログPP3では促進しないことを明らかにし、PP2及びPP1の褐色脂肪分化への効果の特異性を示した。さらに、阻害剤以外の方法でSFKs活性を抑制することを目的として、SFKsの活性制御因子であるCSK (C-terminal Src kinase)の過剰発現実験を行った。その結果、野生型CSK過剰発現はSFKs阻害剤と同様に褐色脂肪分化を促進するが、キナーゼ失活型CSK K222R過剰発現では分化の促進は見られないことを明らかにした。次に申請者は、マウス鼠蹊部白色脂肪組織より単離した白色脂肪前駆細胞のin vitro分化誘導系を用いてSFKs阻害の分化への効果を調べた。その結果、PP2添加は、白色脂肪分化を促進するだけでなく、褐色及びベージュ脂肪細胞特異的遺伝子群の発現を上昇させ、白色脂肪細胞のベージュ化を誘導することを見出した。また、野生型CSK過剰発現でも同様に白色脂肪細胞のベージュ化が誘導されるがキナーゼ失活型K222R過剰発現ではベージュ化は誘導されないことを明らかにした。以上の結果から、SFKsが褐色脂肪分化と白色脂肪分化及び白色脂肪細胞のベージュ化を抑制することを示した。また申請者は、褐色脂肪分化及び白色脂肪分化の過程でSFKsの発現と活性が減少することを明らかにし、脂肪分化過程におけるSFKsの発現抑制機構の存在を示唆した。さらに申請者は、褐色脂肪組織と白色脂肪組織のSFKsの発現と活性を調べ、褐色脂肪組織と比べて白色脂肪組織で活性型SFKsの存在量が顕著に高いことを見出した。このことから、SFKsが生体内においても脂肪細胞の褐色化を制御しており、白色脂肪組織におけるSFKsの高い活性が白色脂肪細胞のベージュ化を抑制する可能性を示唆した。本論文は、褐色脂肪分化及び白色脂肪細胞のベージュ化という広義の脂肪細胞の褐色化におけるSFKsの重要性を提示し、これらの褐色化を制御する分子機構の解明に大きく貢献するものである。これら一連の研究において、申請者の持つ生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究執行能力が示されている。また、本論文は、生命科学の理解と発展に寄与する新しい発見について論じたものであり、論理的かつ一貫性を持って記述されている。以上より、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値のあるものと認めた。また、平成28年1月25日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、申請者を合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日